

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der G-BA hat das IQWiG mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Mirabegron gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.06.2014 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Mirabegron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie in der symptomatischen Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und/oder Dranginkontinenz bei erwachsenen Patienten mit überaktiver Blase (ÜAB).

Der G-BA hat für dieses Anwendungsgebiet die Behandlung mit einem der folgenden Wirkstoffe als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt: Darifenacin, Fesoterodin, Flavoxat, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin, Trospiumchlorid.

Der pU hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Tolterodin gewählt und folgt damit der Festlegung des G-BA. Er schränkt seine Wahl jedoch auf retardierte Formulierungen von Tolterodin ein. Für das Anwendungsgebiet sind aber auch nicht retardierte Formulierungen von Tolterodin zugelassen. Gemäß der Festlegung des G-BA auf Stoffebene sind alle Darreichungsformen von Tolterodin zu berücksichtigen. Die Beschränkung des pU bleibt jedoch ohne Konsequenz, da sich der Studienpool für direkt vergleichende Studien hierdurch nicht ändert.

Die Dossierbewertung wurde gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin durchgeführt.

Die Bewertung wurde bezüglich patientenrelevanter Endpunkte vorgenommen. In die Bewertung sind ausschließlich direkt vergleichende randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) eingegangen.

Ergebnisse

In die Bewertung wurde eine Langzeitstudie (049) und 4 Kurzzeitstudien (044, 046, 048 und 090) eingeschlossen. Der pU stuft die Langzeitstudie 049 als potenziell hoch verzerrt ein und zog sie nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens heran. Abweichend vom Vorgehen des pU wurde die Langzeitstudie 049 jedoch als potenziell niedrig verzerrt eingestuft und für die Bewertung herangezogen. Da es sich bei der Therapie des Syndroms der ÜAB um eine Dauertherapie handelt, stellt die Studie 049 aufgrund der Dauer von 12 Monaten die wesentliche Datenbasis für die vorliegende Bewertung dar. Die Ergebnisse der 4 Kurzzeitstudien (044, 046, 048 und 090) nach 12 Wochen wurden ergänzend herangezogen.

Bei der Langzeitstudie 049 handelte es sich um eine Phase-III-Studie. In den relevanten Studienarmen wurden 815 Patienten zu Mirabegron und 813 Patienten zu Tolterodin randomisiert. In den 4 Kurzzeitstudien (044, 046, 048 und 090) wurde ebenfalls Mirabegron mit Tolterodin verglichen.

Das Verzerrungspotenzial wurde für alle Studien als niedrig eingestuft, jedoch wurde das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene zum Teil als hoch eingestuft.

Mortalität

Gesamt mortalität

Die Ergebnisse unterschieden sich weder in der Langzeitstudie noch in den 4 Kurzzeitstudien statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin ist für das Gesamtüberleben damit nicht belegt.

Morbidität – Wahrnehmung der Symptome durch die Patienten

ÜAB-Symptomatik (PPBC und OAB-q – Symptom Bother Score)

Für beide Fragebögen zeigte sich in der Langzeitstudie 049 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In den Kurzzeitstudien 044, 048 und 090 wurden die Endpunkte nicht erhoben. In der Kurzzeitstudie 046 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für die Endpunkte ÜAB-Symptomatik (PPBC und OAB-q – Symptom Bother Score) nicht belegt.

ÜAB-Symptomatik (KHQ – Symptom Severity Scale)

Der Endpunkt wurde in der Langzeitstudie 049 sowie in den Kurzzeitstudien 044, 046, 048 nicht erhoben. In der Kurzzeitstudie 090 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt ÜAB-Symptomatik (KHQ – Symptom Severity Scale) nicht belegt.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

In der Langzeitstudie 049 zeigte sich für den Endpunkt kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In den Kurzzeitstudien 044, 048 und 090 wurde der Endpunkt nicht erhoben. In der Kurzzeitstudie 046 zeigte sich ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Damit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt EQ-5D VAS nicht belegt.

Morbidität – Häufigkeit der Symptomatik

Inkontinenz und Dranginkontinenz

Zu den Endpunkten Inkontinenz und Dranginkontinenz lagen weder aus der Langzeitstudie noch aus den Kurzzeitstudien verwertbare Daten für die Gesamtpopulationen der Studien vor.

Damit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz nicht belegt.

Miktionshäufigkeit

In der Langzeitstudie 049 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mirabegron, allerdings lag das 95 %-KI für Hedges' g nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Damit ist ein Vorteil von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt Miktionshäufigkeit nicht belegt.

Imperativer Harndrang

Für den Endpunkt zeigte sich in der Analyse der Änderung im Verlauf der Studie weder in der Langzeitstudie 049 noch in der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus lagen für die Kurzzeitstudien 044, 048 und 090, nicht jedoch für die Langzeitstudie 049 und die Kurzzeitstudie 046, Responderanalysen vor. Die Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 048 und 090 zeigte für die Responderanalysen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Vorteil von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt imperativer Harndrang nicht belegt.

Nykturie

Die Analyse der Änderung im Verlauf der Studie zeigte in der Langzeitstudie 049 keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 zeigte sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Mirabegron, allerdings lag das 95 %-KI für Hedges' g nicht vollständig unterhalb der Irrelevanzschwelle von -0,2. Darüber hinaus lagen für die Kurzzeitstudien 044, 048 und 090, nicht jedoch für die Langzeitstudie 049 und die Kurzzeitstudie 046, Responderanalysen vor. Die Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 048 und 090 zeigte für die Responderanalysen keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Vorteil von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt Nykturie nicht belegt.

Zusammenfassung Morbidität

In der zusammenfassenden Betrachtung zeigt sich weder für die patientenberichteten Endpunkte, die die Belastung der Patienten durch die Symptome der ÜAB durch die Patienten widerspiegeln, noch für die Endpunkte, die allein die Häufigkeit der Symptomatik abbilden, ein Vorteil für Mirabegron. Damit lässt sich auch in der Gesamtschau der Morbiditätspunkte kein Zusatznutzen für Mirabegron ableiten. Darüber hinaus liegen für die Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz keine Daten für die Gesamtpopulation vor. Damit fehlen relevante Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Overactive bladder questionnaire

In der Langzeitstudie 049 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In den Kurzzeitstudien 044, 048 und 090 wurde der OAB-q nicht erhoben. In der Kurzzeitstudie 046 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt OAB-q nicht belegt.

King's Health Questionnaire

In der Langzeitstudie 049 und in den Kurzzeitstudien 044 sowie 046 wurde der Endpunkt KHQ nicht erhoben. In der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 048 und 090 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für den Endpunkt KHQ nicht belegt.

Nebenwirkungen

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse und Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse

Für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE zeigte sich weder in der Langzeitstudie 049 noch in der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein größerer / geringerer Schaden von Mirabegron im Vergleich zu Tolterodin für die Endpunkte SUE und Abbruch wegen UE nicht belegt.

Mundtrockenheit

In der Langzeitstudie 049 zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Mirabegron. In der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 zeigte sich bedeutsame Heterogenität zwischen den Studien ($p < 0,2$), sodass kein gemeinsamer Schätzer berechnet wurde. Jedoch zeigte sich in den Kurzzeitstudien eine Effektmodifikation durch das Merkmal Alter. Die metaanalytische Betrachtung der Subgruppen in den Kurzzeitstudien zeigte sowohl in der Altersgruppe der unter 65-Jährigen als auch in der Gruppe der über 65-Jährigen einen statistisch signifikanten Effekt zugunsten von Mirabegron. Zusammenfassend ergibt sich für den Endpunkt Mundtrockenheit ein Beleg für einen geringeren Schaden durch Mirabegron.

Abbruch wegen Mundtrockenheit

Für den Endpunkt zeigte sich in der Langzeitstudie 049 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In der Meta-Analyse der Kurzzeitstudien 044, 046, 048 und 090 zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein größerer / geringerer Schaden von Mirabegron für den Endpunkt Abbruch wegen Mundtrockenheit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens des Wirkstoffs Mirabegron im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau verbleibt ein positiver Effekt in der Kategorie nicht schwerwiegende / schwere Nebenwirkungen mit der Wahrscheinlichkeit Beleg und dem Ausmaß beträchtlich. Da jedoch für die patientenrelevanten Endpunkte Inkontinenz und Dranginkontinenz Auswertungen für die Gesamtpopulation fehlen, ist eine abschließende Abwägung zum Zusatznutzen für die Gesamtpopulation nicht möglich.

Zusammenfassend ist für Patienten mit Symptomen der ÜAB ein Zusatznutzen von Mirabegron gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Tolterodin nicht belegt.

Tabelle 2 zeigt eine Zusammenfassung von Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Mirabegron.

Tabelle 2: Mirabegron – Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Anwendungsgebiet	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens
Symptomatische Therapie von imperativem Harndrang, erhöhter Miktionsfrequenz und / oder Dranginkontinenz, die bei Erwachsenen mit überaktiver Blase auftreten können.	Darifenacin, Fesoterodin, Flavoxat, Propiverin, Solifenacin, Tolterodin und Trosipiumchlorid	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a: Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. In den Fällen, in denen der pU aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie auswählen kann, ist die entsprechende Auswahl des pU fett markiert. Im vorliegenden Fall hat der pU die zweckmäßige Vergleichstherapie auf retardierte Formulierungen von Tolterodin beschränkt. Dieser Einschränkung wird nicht gefolgt.</p> <p>G-BA: gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.